

Литература:

1. Родионов Ю.Я., Родионов В.Я., Кошелапов В.И. Влияние ренина и ангиотензина на свертывание крови. // Доклады Академии наук СССР. 1971. Т.201. № 6. С. 1504 – 1506.
2. Родионов Ю.Я., Чиков В.П. Микроциркуляция и трансапикалярный обмен. Некоторые замечания к современному обоснованию гипотезы Старлинга. // Актуальные проблемы ишемической болезни сердца, вопросы диагностики и восстановительного лечения в кардиологии. – Минск. - 1975. – С.160 – 161.
3. Родионов Ю.Я., Чиков В.П. К теории трансапикалярного (трансмембранного) обмена. // Известия Академии наук СССР (Серия биологическая). 1978. № 2. С. 230 – 238.
4. Rodionov Yu. Ya. The Heart as a pivotal biological pump-oscillator. The cardiac level of animal organism's integration. Phenomenology, hypothesis, postulates and their significances. // XXXII International Congress of Physiological Sciences Abstracts. Glasgow. 1993, August 1 - 6th, 1993.
5. Rodionov Yu. Ya., Shebeko V. I., Naumenko A.A., Yakhnovetz A.A.- The heart as an ergo-informational organizer of blood flow. The cardiac integration level. // XXXIII International Congress of Physiological Sciences. Abstracts. - St.Petersburg. - 1997. - P.60.19.
6. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Наumenко А.А., Яхновец А.А. Кардиальный уровень интеграции животного организма. Энерго-информационная организация кровотока и синхронизация функций в животном организме. // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине (К 100-летию юбилею присуждения Нобелевской премии академику ИМ.П. Павлову). – Минск. – 2004. С. 334 – 336.
7. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск. - 1999. - 149 с.

НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

**Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Воробьев А.П., Мельникова О.П.,
Герцен М.А., Золотухина С.Ф.**

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»,
Беларусь*

Многочисленные исследования последних десятилетий показали, что эндотелий сосудов участвует в процессах регуляции гемостаза, миграции клеток крови в сосудистую стенку, пролиферации гладкомышечных клеток и, что особенно важно, влияет на сосудистый тонус.

Работы [1,2] прояснили природу фактора релаксации эндотелия, определив его как оксид азота. Снижение синтеза фактора релаксации эндотелиальными клетками может быть связано с гипертензией, гиперхолесте-

ринемией, сахарным диабетом. Выяснилось так же, что оксид азота образуется в клетках эндотелия из предшественника - L-аргинина, но в просвете сосуда быстро инактивируется свободным гемоглобином. При отсутствии высвобождения факторов релаксации эндотелия может иметь место сужение сосудов.

Поэтому вполне обоснован значительный интерес и активность исследований функции эндотелия, а точнее определение дисфункции эндотелия. С этой целью изучали увеличение кровотока, вызванное провокацией психоэмоционального стресса [3], быстрой предсердной стимуляцией [4], введением папаверина или ацетилхолина [5]. Изменение диаметра сосудов в ответ на нагрузку или стресс может быть определено при коронароангиографическом исследовании, однако, это дорогостоящий и не всегда доступный для практики метод, который нельзя применять для контроля за эффективностью проводимого лечения. Поэтому интенсивно развиваются неинвазивные методы исследования функции эндотелия, доступные для практической медицины.

Ниже мы попытаемся сопоставить варианты предложенных методов для оценки дисфункции эндотелия в артериях эластического и мышечного типа.

Методы обычно основаны на измерении диаметра сосудов (ультразвуковые методики) или периферического сосудистого сопротивления (оклюзионная плетизмография) в покое, а также на фоне действия эндотелий-зависимого стимула. Затем повторно проводятся измерения в покое и на фоне действия эндотелий-независимых вазодилаторов.

Техническая реализация неинвазивного определения дисфункции эндотелия может быть представлена в четырех вариантах.

1. При помощи ультразвукового аппарата визуализируется участок плечевой артерии, диаметр которой определяется в диастолу. Реактивная гиперемия возникает в ответ на прекращение кровотока с помощью манжетки, наложенной проксимальнее места измерения. Так достигается эндотелий-зависимая вазодилатация. Оценка диаметра артерии и скорости кровотока производится до и после пережатия артерии. Нормальной реакцией плечевой артерии на реактивную гиперемию считается ее расширение более 10%. Меньшая степень или же парадоксальная вазоконстрикция считаются патологической реакцией, свидетельствующей об эндотелиальной дисфункции [6, 7, 8].

II. С помощью веноокклюзионной плетизмографии измеряется величина кровотока в периферических артериях. Тензометрический датчик располагается на средней трети предплечья или на 10 см ниже локтевой ямки. Венозная окклюзия создается быстрым нагнетанием давления (до 40 мм рт.ст.) в манжете, расположенной проксимальнее локтевого сгиба. Так создается венозная окклюзия. Кровообращение в кисти прекращается с помощью манжеты, наложенной на запястье, в которой создается давление на 50 мм рт. ст. выше систолического на 1 минуту и поддерживается на все время исследования. Это необходимо для исключения влияния артериовенозных шунтов [9]. Одновременно измеряется АД прямым методом каждые 15 секунд. Сосудистое сопротивление определяется по соотношению величины АД и величины кровотока. Расчет диаметра сосуда производят с помощью математических формул, приведенных в [10]. Как эндотелий-зависимый вазодилататор при плетизмографическом исследовании применяют ацетилхолин, вводимый интраартериально в возрастающих концентрациях.

III. Определение дисфункции эндотелия при помощи реографических методов. У пациента, находящегося в горизонтальном положении, реографически измеряют исходные величины пульсового кровотока в предплечье, ударный объем крови, частоту сердечных сокращений. Реографические электроды накладываются в области предплечья: токовые электроды - на 3 см ниже локтевого сустава и на 3 см ниже лучезапястного сустава; потенциальные электроды - на 7-10 см (примерно в средней трети предплечья, внутри токовых). Манжета от сфигмоманометра накладывается вокруг плеча. Давление в манжете повышают на 50 мм рт. ст. выше систолического на 5 минут. После прекращения окклюзии в динамике изучают периферический кровоток, АД и ЧСС. Через 15 минут после окклюзии проводят нитроглицериновую пробу для определения эндотелий-независимой вазодилатации [11,12].

IV. Определение вазомоторной функции эндотелия с помощью метода изучения скорости распространения пульсовой волны [13]. При этом определяется время запаздывания пульсовой волны на каротидно-радиальном участке (артерии мышечного типа) и на каротидно-фemorальном участке (артерии эластического типа). Предварительно определяют скорость распространения пульсовой волны в покое, после чего манжеткой манометра пережимают плечевую артерию на 50 мм рт. ст. выше систолического на 3 минуты и повторяют измерения сразу и через 3

минуты после декомпрессии. Разницу между показаниями выражают в процентах. Зная длину участка исследуемой артерии и время запаздывания, можно рассчитать скорость пульсовой волны.

Для определения времени запаздывания пульса на дистальном отрезке артерии по отношению к центральному пульсу используют интервал между началами подъема кривых центрального и периферического пульса или расстояние между точками изгибов на восходящей части сфигмограмм.

Определение этого временного показателя может быть проведено либо вручную [14], либо с помощью специализированной компьютерной программы Colson Complior [15,16]. Подобные исследования были выполнены в виде кооперативного проекта в 22 странах и 80 клинических центрах. Тем не менее, метод не лишен существенного недостатка, так как привязывается к субъективной идентификации реперных точек на реограмме либо сфигмограмме.

Для устранения недостатков мы предлагаем определять дисфункцию эндотелия с помощью корреляционного измерения скорости распространения пульсовой волны. При этом расположение датчиков съема информации не отличается от предыдущего метода. Главное отличие заключается в методе обработки полученной информации. Если в предыдущем методе IV для получения временных координат использовалось определение времени между точками *изгибов* восходящей части сфигмограмм или же между *началами подъёмов* кривых центрального и периферического пульса, то это сопровождается определенной размытостью определяемых точек и, соответственно, большой погрешностью. Даже усреднение вычислений в течение 10-15 секунд не намного повышает точность измерений.

Нами более 25 лет назад был предложен иной подход, позволяющий повысить точность оценки времени запаздывания и автоматизировать процесс измерения. Существенным отличием является использование функции взаимной корреляции двух сигналов; опорного и запаздывающего. Максимум функции взаимной корреляции строго соответствует времени запаздывания между ними, причем, точность не зависит от формы сигналов, выраженности реперных точек и мало зависит от интервала наблюдения.

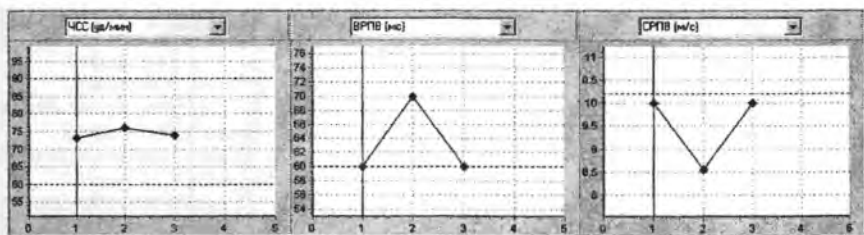
Таким образом, вместо размытых точечных координат применялось компьютерное сопоставление с расчетом корреляционных взаимоотношений двух сопоставимых кривых с уменьшением ошибки в 10 раз. Эти ре-

зультаты ранее были опубликованы в центральной печати [17] и монографии [18].

Данный подход реализован в программном обеспечении серийно выпускаемого прибора «Импекард-М» [19]. На рис.1 представлен пример пробы с реактивной гиперемией у пациента Ф., м., 61 год, диагноз ИБС, постинфарктный кардиосклероз, СН I ФК, атеросклероз аорты, венечных и мозговых артерий. В покое скорость пульсовой волны (СПВ) соответствовала верхней границе возрастной нормы 10,0 м/с. На графиках точками 1,2,3 обозначены исходное состояние, 1-я и 3-я минуты после гиперемии. СПВ на 1-ой минуте после гиперемии уменьшилась на -14,3% и к 3-ей минуте вернулась к исходной. По данным УЗИ диаметр плечевой артерии в ответ на гиперемию вырос на 9,0 %. Можно трактовать, что у пациента Ф. сохранена вазодилатационная функция эндотелия, хотя и значительно ослаблена.

На рис.2 представлена проба с реактивной гиперемией у пациента Г., м., 52г., диагноз АГ II ст., риск 3, метаболический синдром, гипертриглицеридемия. Обозначения на рис. те же. СПВ в покое резко повышена 18,5 м/с. На 1-й минуте после гиперемии наблюдалась парадоксальная реакция: СПВ возросла на 50 %, к 3-ей минуте она оставалась практически на том же уровне. То же подтверждено данными УЗИ: диаметр плечевой артерии увеличился на 2,8%. Исходно высокий уровень СПВ и парадоксальная вазоконстрикция свидетельствуют о наличии у пациента Г. эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, достигнута возможность получения важной клинической информации об эластических свойствах артерий с помощью оригинального математического алгоритма и при использовании отечественной медицинской аппаратуры и программного обеспечения «Импекард-М». Проба с реактивной гиперемией под контролем СПВ выполняется всего за 6-8 минут при полной компьютеризации обследований. Методика проста и доступна в широком диапазоне лечебных учреждений: от республиканских клинических больниц до первичного амбулаторного звена.



ИМПЕКАРД МЗ РБ, ЛПУ РНПЦ "Кардиология"

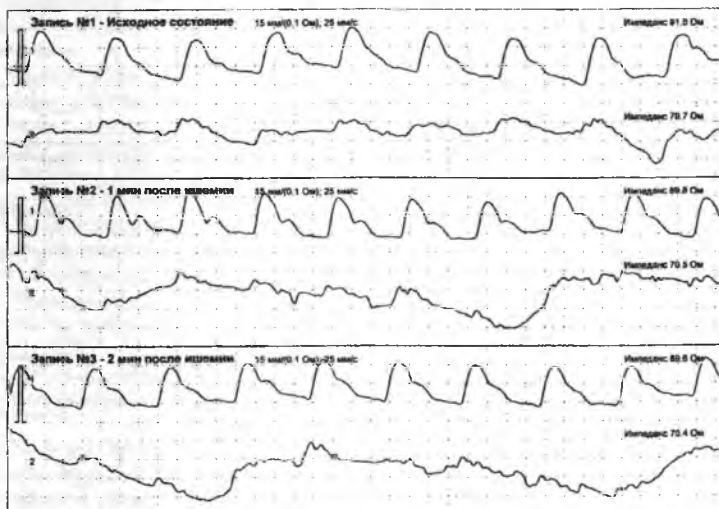
Дата обследования : 13-02-2008
Фамилия И.О. : Фролов В.Д.
Пол : мужской

Время обследования : 13:57:15
Дата рождения : 14-08-1947 (60.5 год)

Отделение : Сонная - лучевая артерии
Врач : Садоринко Г.И.
Комментарий :

Максимальн. рост : 60 см
Группа :

ДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ - ПРОБА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРИМИЕЙ



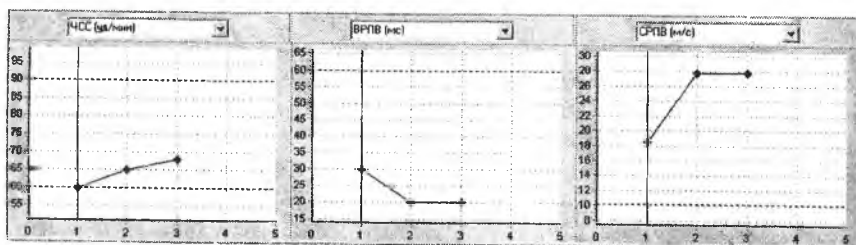
РАСЧЕТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Время	ЧСС (уд/мин)	ВРПВ (м/с)	СРПВ (м/с)
Исх.	73	60	10.0
04 : 51	76	70	8.6
01 : 00	74	60	10.0

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРПВ: ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Время	ЧСС (уд/мин)	ВРПВ (м/с)	СРПВ (м/с)
Исх.	73	60	10.0
04 : 51	+4.1%	+16.7%	-14.3%
01 : 00	+1.4%	+0.0%	+0.0%

Рис.1 Пример пробы с реактивной гиперемией по данным СПВ у пациента Ф.,м.,61 год, ИБС, I ФК. Функция эндотелия сохранена.



ИМПЕКАРД МЗ РБ, ЛПУ РНПЦ "Кардиология"

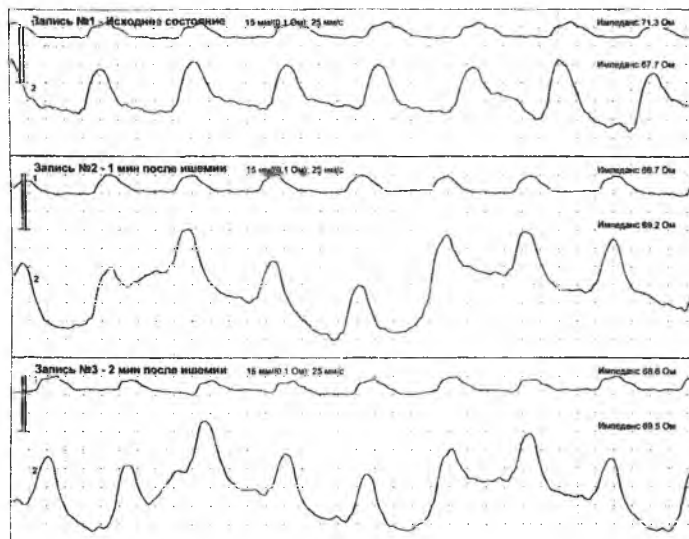
Дата обследования: 13-02-2008
 Фамилия И.О.: Григорьев Г.О.
 Пол: мужской

Время обследования: 11:23:18
 Дата рождения: 28-05-1956 (51.7 года)

Отделение: Сонная - пучковая артерии
 Врач: Сидоренко Г.И.

Механизм расст.: 55.5 см
 Группа:

ДИНАМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ - ПРОБА С РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРИМИЕЙ



РАСЧЕТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Время	ЧСС (уд/мин)	ВРПВ (м/с)	СРПВ (мл/с)
Исх.	60	30	18.5
04 : 53	65	20	27.8
01 : 07	68	20	27.8

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СРПВ: ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Время	ЧСС (уд/мин)	ВРПВ (м/с)	СРПВ (мл/с)
Исх.	60	30	18.5
04 : 53	+8.3%	-33.3%	+50.0%
01 : 07	+13.3%	-33.3%	+50.0%

Рис.2 Пример пробы с реактивной гиперимией у пациента Г., м, 52 года, ИБС, II ФК, ДЭ

Литература:

- 1 Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine; *Nature*, 1980; 288: 373-376.
- 2 Moncada S., Palter R., Ferrige A. nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factor; *Nature*, 1987; 327: 524-526.
- 3 Yeung A., Vekstein V., Kranz D. et al The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress; *N.Engl.J.Med.* 1991; 325: 1551-1556.
- 4 Nishikawa J., Ogawa S Importance of nitric oxide in the coronary artery at rest and during pacing in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 1997; 29: 85-92.
- 5 Nabel E., Selwyn A., Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1990; 16: 349-356.
- 6 Затеишикова А.А., Затеишиков Д.А., 1988 Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение; *Кардиология*. 1998; 3: №9: 68-78.
- 7 Максимович Н.А., Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и ее диагностика. В кн.: *Дисфункция эндотелия: фундаментальные и клинические аспекты*, под ред. Зинчука В.В., 2006: 57-72.
- 8 Vogel R. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review; *Clin. Cardiology*; 1997; vol. 20: 426-432.
- 9 Panza J., Quyyumi A., Brush J. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N.Engl.J.Med.* 1990; 322: 22-27.
- 10 Sinoway L., Hendrickson C., Davidson W. et al Characteristics of flow-mediated brachial artery vasodilatation in human subjects. *Circul. Res.*; 1989; 64: 32-42.
- 11 Полонецкий Л.З., Полонецкий И.Л., Шанцило Э.Ч. и др. Дисфункция сосудистого эндотелия: диагностика, клинические аспекты и перспективы. В кн.: *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования*. Витебск, 2004: 224-227.
- 12 Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия // *Методические рекомендации*, Гродно, 2001/ Авторы: Вильчук К.А., Максимович Н.А., Максимович Н.Е.
- 13 Asmar R., Rudnichi A. et al Pulse pressure and aortic pulse wave velocity are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am.J.Hypertens.* 2001; 14 : 91-97.
- 14 Blacher J., Asmar R., Djane S., et al Aortic pulse wave as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*, 1999; 33: 1111-1117.
- 15 Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement (Validation and clinical application studies). *Hypertension*, 1995; 26: 485-490.
- 16 Illyes M. A new and simple method assessing pulse wave velocity by analysing brachial artery oscillometric pulses; Meeting abstr. *Hypertonie; Bonn*, 2003.
- 17 Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Русецкая В.Г., Борисова Г.С. Некоторые методические аспекты автоматизации кардиологических исследований; *Терапевтический архив*, 1980; №5: 103-108.
- 18 Сидоренко Г.И. Творчество и медицина (поиск неочевидных решений). Минск, РНМБ, 2002: 161 с.
- 19 Воробьев А.П., Фролов А.В., Мельникова О.П. и др. Компьютерный реограф "Импекард-М". Методика применения; Минск, 2007: 52 с.